

## Leczenie chirurgiczne chorych z wrodzonymi skazami krwotocznym

Przegląd sesji XXIX Kongresu Światowego Stowarzyszenia Chorych  
na Hemofilię, Buenos Aires (Argentyna), 10–14 lipca 2010 roku

### Surgical treatment of patients with inherited hemorrhagic coagulopathy

Reviews from the XXIX World Federation of Hemophilia Congress,  
Buenos Aires (Argentina), 10–14 July 2010

Andrzej B. Szczepanik

Klinika Chirurgii Ogólnej i Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Leczenie chirurgiczne chorych z wrodzonymi skazami osoczowymi, pomimo znacznych postępów w leczeniu substytucyjnym, nadal stanowi istotny problem kliniczny.

U chorych z ciężką postacią hemofilii A i B istnieje duże ryzyko powstania groźnych powikłań krwotocznych, szczególnie w czasie dużego zabiegu operacyjnego. Dlatego w zapobieganiu powikłaniom krwotocznym konieczna jest optymalizacja hemostazy okołoperacyjnej. Holme i wsp. [1] z Oslo przedstawił zbiorcze dane uzyskane od 13 ekspertów *Global Emerging Hemophilia Experts* (GEHEB) reprezentujących 13 ośrodków leczenia hemofilii w 8 wysoko rozwiniętych krajach świata, dotyczące okołoperacyjnej strategii postępowania z 1504 chorymi na hemofilię A i 295 chorymi na hemofilię B, poddanych leczeniu operacyjnemu. Z opracowania wynika, że we wszystkich ośrodkach pożądana aktywność czynników niedoborowych krzepnięcia wynosiła w okresie okołoperacyjnym 100% i była zredukowana do 50–75% w 4.–7. dobie pooperacyjnej. We wszystkich ośrodkach prowadzono monitorowanie codziennej aktywności czynnika VIII/IX. W połowie ośrodków preferowano ciągły wlew rekombinowanych czynników krzepnięcia, w połowie stosowano czynniki osoczopochodne.

W 5 (38%) ośrodkach dodatkowo stosowano leki antyfibrynolityczne. Również w połowie ośrodków jednocześnie ze wstrzykiwaniem koncentratów czynników krzepnięcia stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową polegającą na łącznym stosowaniu metod farmakologicznych i mechanicznych. Tylko dwa ośrodki stosowały metodę wyłącznie profilaktyki mechanicznej. W czterech ośrodkach stosowano znieczulenie miejscowe.

Oprócz powyższego badania ankietowego, wiele prac poświęcono zasadom substytucji przed- i pooperacyjnej u chorych na hemofilię poddanych leczeniu operacyjnemu z zakresu chirurgii ogólnej. W większości doniesień stosowany schemat zakłada uzyskanie aktywności czynnika VIII w granicach 80–100% przed operacją i utrzymanie jej w 1.–3. dobie, 60–80% w 4.–7. dobie i 40–60% w 7.–10. dobie. W hemofilii B aktywności czynnika IX mogą być o 20% niższe. Szczepanik i wsp. [2] z Warszawy przedstawili 20 chorych na hemofilię A i B operowanych z powodu nowotworów złośliwych o różnej lokalizacji, w tym 9 chorych z nowotworami jelita grubego. Pomimo uzyskania pożądanego aktywności czynników niedoborowych, powikłania krwotoczne stwierdzono u 20% chorych. Spostrzegano je również u 2 chorych z wysokim mianem

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczepanik, IHiT, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: chirurg@ihit.waw.pl

inhibitora czynnika VIII, którzy w okresie okołoperacyjnym otrzymywali preparat FEIBA® w dawce dobowej 150 j./kg mc. Autorzy zwrócili uwagę na dużą częstość występowania raka jelita grubego w polskiej populacji chorych na hemofilię.

Autorzy tureccy przedstawili tak zwany „Protokół Izmirski” [3] dotyczący zasad substytucji u chłopców chorych na hemofilię poddanych zabiegowi obrzezania. Zakłada on uzyskanie aktywności czynnika niedoborowego przed operacją w granicach 90–100% i kontynuację leczenia substytucyjnego przez okres 48 godzin, ponadto stosowanie doustne kwasu traneksamowego i miejscowo żelu fibrynowego. Przy zastosowaniu tego schematu leczenia powikłania krwotoczne obserwowano u 6% chorych.

Z kolei Lemos i wsp. [4] zaprezentowali doświadczenia z Urugwaju oparte na 23 operacjach, w tym 9 brzusznych, u chorych ze skazami wrodzonymi, nie stwierdzając żadnych powikłań krwotocznych. Kluczem powodzenia leczniczego było stworzenie wielodyscyplinarnego zespołu zaangażowanego w leczenie chorych.

Globalnym problemem u chorych na hemofilię z przewlekłym zakażeniem wirusem C zapalenia wątroby jest rozwój marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*).

Nowoczesną metodę leczenia polegającą na miejscowej ablacji HCC za pomocą prądu o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) zastosowali autorzy japońscy [5]. Do guzów o średnicy nieprzekraczającej 3 cm wprowadzano elektrodę chłodzoną wewnątrznie, posługując się nawigacją ultrasonograficzną. U wszystkich chorych uzyskano całkowitą ablację guza, nie stwierdzając przy tym krwawienia do jamy otrzewnej. Leczenie substytucyjne prowadzono do 7–9 dni po zabiegu. Radykalne leczenie HCC u chorych na hemofilię A w postaci przeszczepienia wątroby (lewego płata) od żyjącego dawcy przedstawiły zespoły z Hong Kongu (2 przypadki) i Seulu (2 przypadki) [6, 7]. U wszystkich uzyskano dobre wyniki. Aktywność czynnika VIII po 24 godzinach po operacji wzrosła do 40% i utrzymuje się nadal w granicach 20–40%, podczas 2–4-letniej obserwacji, eliminując konieczność jego przetaczania.

Powstanie inhibitora czynnika VIII lub IX jest groźnym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii. Występuje on u około 30% chorych na hemofilię A i 1,5–3% chorych na hemofilię B. U chorych z wysokim mianem inhibitora, powyżej 5 BU/ml (*high responders*), poddawanych zabiegom operacyjnym, zapewnienie skutecznej hemostazy sta-

nowi nadal wyzwaniem klinicznym. W okresie okołoperacyjnym stosuje się preparaty omijające inhibitor — aktywowane czynniki zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) oraz rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa). Mimo że preparaty te charakteryzują się wysoką skutecznością kliniczną, nie u wszystkich chorych można zapewnić skuteczną hemostazę ze względu na różną odpowiedź osobniczą. Stąd koncepcja tak zwanej terapii sekwencyjnej, polegającej na naprzemiennym podawaniu aPCC i rVIIa. Leczenie operacyjne chorych na hemofilię A z wysokim mianem inhibitora było przedmiotem doniesienia Balkana i wsp. [8] z Turcji. U 29 chorych wykonano 48 zabiegów operacyjnych, w tym 10 „dużych” (ewakuacja krwiaka podtwardówkowego u 1, wszczepienie zastawki komorowo-otrzewnowej u 1, rozszerzenie przelyku u 6, ekstrakcję zębów u 1, obrzezanie u 1) i 28 „małych” (synowektomia izotopowa). U 5 chorych w „dużych” zabiegach operacyjnych zastosowano aPCC w dawce 100 jm./kg mc., co 12 godzin, u 3 rVIIa 90–120 µg/kg/mc., co 2 godziny i u 2 terapię sekwencyjną. W 15 zabiegach synowektomii podano aPCC w dawce jak powyżej, zaś w 23 rVIIa w dawce 90 µg/kg/mc. według schematu: 3 dawki co 2 godziny, następnie 3 dawki co 6 godzin. Obserwowano dwa powikłania krwotoczne po tak zwanych „dużych” zabiegach: obrzezaniu i ekstrakcji zębów zabezpieczonych rVIIa. Niestety, autorzy nie podali czasu stosowania preparatów omijających inhibitor ani też innych, poza krwotocznymi, powikłań leczenia. W dalszym ciągu brakuje doniesień o rzeczywiście „dużych” operacjach u chorych z hemofilią A i B powikłanych inhibitorem.

Guzy rzekome są rzadkim powikłaniem u chorych na hemofilię A i B, spostrzeganym w postaci ciężkiej i umiarkowanej u 1–2% chorych. Istotą guza rzekomego jest otorebkowany krwiak powstający w tkankach miękkich. Na skutek powtarzających się wylewów krwi powiększa się on do znacznych rozmiarów, niszcząc okoliczne tkanki — mięśniową, kostną, nerwową i niekiedy naczyniową. Mogą powstawać przetoki, a sam guz — ulec zakażeniu. Klinicznie guz może się zachowywać jak nowotwór miejscowo złośliwy, stąd jego nazwa — „pseudoguz”. Guzy rzekome najczęściej lokalizują się w obrębie kończyn, okolicy lędźwiowej i pośladkowej, ale mogą się umiejscawiać w ośrodkowym układzie nerwowym, oczodole czy ścianie jelita cienkiego. Przedstawiono 6 doniesień na temat przebiegu klinicznego i leczenia pseudoguzów hemofilowych. Mohanty z Bombaju [9] przedstawił 18 przypadków guzów rzekomych u 14 chorych na hemofilię (u 12 z ciężką, u 2 z umiarkowaną) spostrzeganych w cią-

gu 8 lat. W przypadkach małych guzów rąk i stóp zastosowano aspirację zawartości guza i wstrzykiwanie miejscowe kleju fibrynowego i tetracykliny. W guzach tkanek miękkich bez objawów naciekania okolicznych struktur zastosowano leczenie operacyjne polegające na radykalnym wycięciu guza, natomiast w przypadkach naciekania struktur kostnych dodatkowo stosowano przeszczepy kostne i wewnętrzną stabilizację kończyn. W przypadkach trudno dostępnych guzów zrezygnowano z leczenia operacyjnego z powodu spodziewanych trudności technicznych. Na podstawie własnych doświadczeń autorzy uznali chirurgiczne wycięcie guza, w referencyjnym wyspecjalizowanym ośrodku, za jedyny skuteczny sposób postępowania.

Leczenie operacyjne pseudoguzów hemofiliowych przedstawili również Osman i wsp. [10] z Kuala Lumpur oraz Yang i wsp. [11] z Pekinu. Zespół z Algieru [12] doniósł o rzadkiej lokalizacji guza w okolicy skroniowej mózgu, skutecznie leczonego kraniotomią i wycięciem guza, natomiast Querol i wsp. [13] z Walencji w szybko narastającym guzie poślodka naciekającym kość biodrową zastosowali radioterapię w dawce całkowitej 2000 cGy i profilaktyczną substytucję czynnikiem VIII.

Trudności diagnostyczne i lecznicze w krwawieniach z przewodu pokarmowego ilustruje przypadek przedstawiony przez zespół z ośrodka referencyjnego w Newcastle [14]. Pacjent z hemofilią A (postać ciężka) został przyjęty z objawami krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego utrzymującego się pomimo przetaczania czynnika VIII, stosowania dożylnych inhibitorów pompy protonowej (IPP), kwasu traneksamowego i sukralfatu oraz wyrównywania niedoborów krwi. Badania endoskopowe nie ujawniły źródła krwawienia. Pacjenta operowano w 9. dobie po przyjęciu, resekując uchyłek Meckela, będący przyczyną krwawienia. Substytucję stosowano przez 7 dni, nie spostrzegając powikłań. Autorzy uznali, że multidyscyplinarny zespół ekspertów powinien podejmować decyzję dotyczącą wyboru sposobu i czasu leczenia w skomplikowanych przypadkach hemofilii. Trudny diagnostycznie przypadek krwawienia z przewodu pokarmowego przedstawili Krause i wsp. [15] z Hessen. Leczyli oni pacjenta z typem 3 choroby von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*), infekcją HCV (*hepatitis C virus*) i nawracającymi krwawieniami z przewodu pokarmowego z towarzyszącym istotnym spadkiem stężenia hemoglobiny (Hb). W badaniach endoskopowych nie ustalono źródła krwawienia, ale stwierdzono nasilone kontaktowe krwawienie śluzówkowe. Przyjęto, że przyczyną krwawienia jest angiodysplazja jelita cienkiego i zastosowano

profilaktyczne przetoczenia koncentratu czynnika von Willebranda w dawce 25 j.m./kg mc., początkowo raz w tygodniu, a następnie 44 j.m./kg mc. 2-krotnie w ciągu tygodnia, uzyskując zasadniczą redukcję epizodów krwawienia i normalizację stężenia Hb. Autorzy uznali ten sposób leczenia za godny polecenia. Przypadek chorego z prawidłowym czasem APTT (*activated partial thromboplastin time*) przedstawili Chojnowski i wsp. [16] U chorego wykonano cholecystektomię laparoskopową z powodu kamicy żółciowej, powikłaną krwawieniem do jamy otrzewnej, wymagającą 2-krotnej relaparotomii w 1. i 7. dobie pooperacyjnej. Po rozpoznaniu łagodnej postaci hemofilii B (aktywność czynnika IX — 20%) i zastosowaniu leczenia substytucyjnego dalszy przebieg pooperacyjny był niepowikłany.

Przedstawiono badania nad skutecznością i bezpieczeństwem różnych koncentratów czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu substytucyjnym zabiegów operacyjnych we wrodzonych skazach osoczowych. Miesbach i wsp. [17] z Frankfurtu przedstawili skuteczność i bezpieczeństwo rekombinowanego czynnika VIII u 36 chorych na hemofilię A. W ciągu 9 lat chorzy ci zostali poddani 73 zabiegom operacyjnym, w tym ortopedycznym (48%) i brzuszny (16%). W zależności od rodzaju zabiegu operacyjnego stosowano różne dawki preparatu. W operacjach brzusznych całkowite zużycie wahało się od 340 j.m./kg mc. do 1159 j.m./kg mc. W 95% przypadków osiągnięto bardzo dobry efekt hemostatyczny. Tym niemniej w 5% zabiegów chirurgicznych spostrzegano krwawienia związane z operacją, mimo że aktywność czynnika VIII pozostawała w prawidłowych granicach. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych podczas stosowania preparatu — został oceniony jako skuteczny i bezpieczny w leczeniu hemofilii A.

Wstępne wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych z zastosowaniem koncentratu czynnika vWF (*von Willebrand factor*) VIII w leczeniu substytucyjnym 42 chorych na vWD, 27 z typem 1, 14 z typem 2, 1 z typem 3, przedstawili Scharrer i wsp. [18] z Mainz. Najczęściej wykonywanymi operacjami były kolejno: ekstrakcje zębów, wycięcia migdałków i wszczepienia endoprotez stawu biodrowego i kolanowego. Pojedyncza dawka preparatu wahała się od 12 do 303 j.m./kg mc. w zależności od rodzaju i ciężkości operacji. Monitorowano aktywność czynnika VIII (FVIII:C) i aktywność kofaktora ristocetyny (vWF:RCo) w okresie zarówno przed-, jak i pooperacyjnym. Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu oceniono jako dobrą lub bardzo dobrą. Nie obserwowano powikłań krwotocznych, zakrzepowych ani innych niepożądanych. Po zakoń-

czeniu badania (*Wilate<sup>®</sup> SET Study*) będzie możliwe określenie schematu dawkowania czynnika w zależności od rodzaju zabiegu operacyjnego.

Doświadczenia dotyczące strategii zapewnienia bezpiecznej hemostazy u chorych z wrodzonymi niedoborami czynnika VII poddanych leczeniu operacyjnym są, jak dotąd, stosunkowo niewielkie. Lukę tę częściowo wypełnia doniesienie Marianiego i wsp. [19] z L'Aquila we Włoszech przedstawiające dane rejestru *Seven Treatment Evaluation Registry* (STER). Jego bazę danych stanowi prospektywny, wieloośrodkowy, obserwacyjny rejestr danych zbierający informacje dotyczące wielkości stosowanych dawek rVIIa i ich skuteczności, schematów stosowania i działań niepożądanych. W rejestrze zgromadzono dane 77 operacji u chorych z wrodzonym niedoborem czynnika VII. Sześćdziesiąt dwie operacje przeprowadzono w osłonie rVIIa, ale analizę w celu określenia minimalnej skutecznej dawki ograniczono do 34 chorych, których zdefiniowano jako grupę o wysokim ryzyku krwawienia. Wykonano u nich 24 „duże” operacje i 17 „małych”. Powikłania krwotoczne stwierdzono po 3 dużych operacjach ortopedycznych, ale dawki rVIIa były w tych przypadkach niewystarczające. Przeciwciała przeciwko czynnikowi VII o mianie 18 BU/ml stwierdzono u jednego chorego uprzednio leczonego preparatami osoczo pochodnymi. Nie stwierdzono żadnych powikłań zakrzepowych. Leczenie przy zastosowaniu rVIIa jest skuteczne, jeżeli stosowane dawki są właściwe. W okresie największego ryzyka krwawienia, czyli w dniu operacji, dawki rVIIa powinny być skalkulowane na poziomie co najmniej 13 µg/kg/mc. na pojedynczą dawkę, 3-krotnie w ciągu doby.

W podsumowaniu obrad XXIX Kongresu *World Federation of Hemophilia — 2010* w Buenos Aires nasuwają się wnioski dotyczące leczenia operacyjnego u chorych z wrodzonymi skazami krwotocznymi. Pomimo właściwego leczenia substytucyjnego i leczenia preparatami omijającymi inhibitor w przypadku jego występowania, operacje takie nie są wolne od ryzyka powikłań krwotocznych. Z tych względów powinno się je wykonywać w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących doświadczonym zespołem (chirurg, anestezjolog, hematolog) i pracownią krzepnięcia, która umożliwia codzienne oznaczanie aktywności czynnika VIII/IX oraz miana inhibitora.

### Piśmiennicwo

1. Holme P., James P., Gomez K. i wsp. Variations in international practices for the peri-operative management of major surgery

- for persons with severe hemophilia. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P21.
2. Szczepanik A., Windyga J., Misiak A. i wsp. Surgery for malignant neoplasms in hemophilia patients. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P37.
3. Yilmaz Karapinar D., Akyn M., Ay Y. i wsp. A single center experience in circumcision of hemophilia patients: Izmir Protocol. *Haemophilia* 2010; 16 (supl.4): 26FP03.
4. Lemos F., Mezzano R., Insagray J. i wsp. Surgery in patients with inherited coagulopathy — experience in Uruguayan reference centers. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 04P20.
5. Seita I., Amano K., Otaki M. i wsp. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in 3 patients with hemophilia A. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 16P12.
6. Au W., Chan S. Excellent long-term results in living donor liver transplantation for hepatitis C related hepatocellular carcinoma complicating hemophilia A: two cases from Hong Kong. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P09.
7. Kim H., Lee H., Jung S. i wsp. Long-term follow-up of people with hemophilia successfully treated with liver transplant from living donors. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P27.
8. Balkan C., Yilmaz D., Kavakli K. i wsp. Successful major and minor surgery in patients with hemophilia and high titer inhibitor. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P11.
9. Mohanty S. Hemophilic pseudotumour: guidelines for classification system and its outcome. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 22FP19.
10. Osman Z., Abd K., Faraizah M.R. Surgical management of chronic large pseudotumour in hemophilia patients who presented late at Kuala Lumpur Hospital, Malaysia. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 22FP14.
11. Yang R., Xue F., Sun C. Hemophilic pseudotumor in Chinese patients: a retrospective single-center analysis of 14 cases. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P50.
12. Bensadok M., Belhani M. Cerebral pseudotumour in a hemophilic woman: removal and good evolution. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 36P04.
13. Querol F., Aparisi F., Amador F. i wsp. Aggressive haemophilic pseudotumor: a case of atypical progression. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 22P22.
14. Arami S., Talks K., Biss T. i wsp. Gastrointestinal bleeding due to Meckel's diverticulum in severe hemophilia A. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 06P07.
15. Krause M., Eckardt V., Pillitteri D. i wsp. Efficiency of prophylaxis in patients with type 3 von Willebrand syndrome and recurrent gastrointestinal bleeding. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 35P22.
16. Chojnowski K., Glowacki A., Treliński J. Recurrent massive bleeding after cholecystectomy as a first symptom of mild hemophilia B in patients with normal APTT. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 20P02.
17. Miesbach W., Krekeler S., Alesci S. Efficacy and safety of KOGENATE<sup>®</sup> Bayer in patients with hemophilia A during surgical procedures. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 08P27.
18. Scharrer I., Dorner T., Kadar J. i wsp. Experience with a VWF/FVIII concentrate in surgeries in patients with von Willebrand disease — result from a German prospective post-licensure surveillance. *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 35P32.
19. Mariani G., Batorova A., Ingerslev J. i wsp. NovoSeven<sup>®</sup> for surgery in inherited FVII deficiency: data from STER (Seven treatment Evaluation Registry). *Haemophilia* 2010; 16 (supl. 4): 08P26.